Neue Umwandlungsprodukte aus Imidazolabkömmlingen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Philosophischen Fakultät

der

Universität Göttingen

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

vorgelegt von

Walter Dörries

aus Eschwege.

Göttingen.

Gedruckt bei Hubert & Co., G. m. b. H.

1920.

Angenommen von der Philosophischen Fakultät.

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Juli 1920.
Referent: Prof. Dr. A. Windaus.

Der Druck ist seitens der Fakultät genehmigt.

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsübersicht.

I. Theoretischer Teil.

Seite

A. Allgemeines über Aufspaltung von Imidazol und seinen Derivaten 5
B. Neue Aufspaltungsversuche:
1. am Imidazylmonokarbonsäureanilid 7
2. am Imidazylpropionsäureaethylester 8
C. Die freien Säuren der Aufspaltungsprodukte:
1. des Imidazylpropionsäureaethylesters 11
2. des Histidinmethylesters 12
D. Untersuchungen über die Einwirkung von alkoholischer Salzsäure auf die Aufspaltungsprodukte:
1. des Imidazols 12
2. des Imidazylpropionsäureaethylesters 15
3. des Histidinmethylesters 15

II. Experimenteller Teil.

A. Aufspaltungsversuche von Imidazolderivaten:
1. Darstellung der Imidazyldikarbonsäure 17
2. Darstellung des Imidazylmonokarbonsäureanilids 18
3. Aufspaltungsversuch des Anilids 18
4. Darstellung der Imidazylpropionsäure 19
5. Veresterung der Imidazylpropionsäure 20
6. Aufspaltung des Aethylesters der Imidazylpropionsäure . . . 21
7. Veresterung des Histidius und Aufspaltung des Esters . . . 22
B. Darstellung der freien Säuren der Aufspaltungsprodukte:
1. Dibenzoyldiaminosäure 23
2. Tribenzoyltriaminosäure 25
C. Einwirkung von alkoholischer Salzsäure auf die Aufspaltungsprodukte:
1. Darstellung des Aminoacetaldehyds und Isolierung als Osazon 25
2. Darstellung des Benzoylaminoketosäureaethylesters 27
a) Semikarbazon dieses Esters 28
3. Darstellung des Dibenzoyldiaminoketosäuremethylesters . . . 29
a) Phenylhydrazon dieses Esters 30

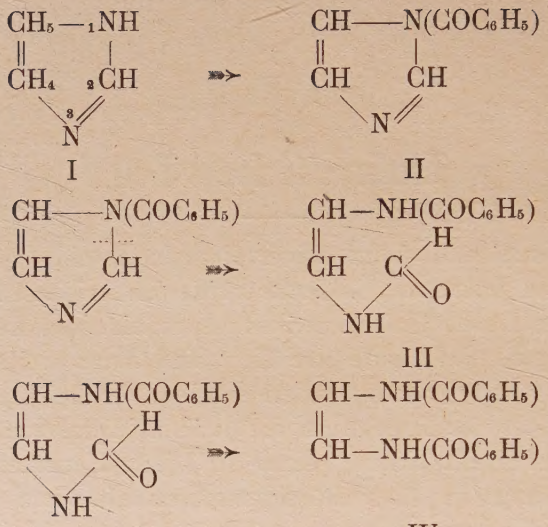
Theoretischer Teil.

Imidazol und einige seiner Homologen sind schon seit langer Zeit bekannt. Entdeckt wurde das Imidazol im Jahre 1856 von Debus[1]) als Einwirkungsprodukt von Ammoniak auf Glyoxal. Im Laufe der Zeit sind dann weitere Darstellungsverfahren aufgefunden worden. Am leichtesten zugänglich ist die Base über die Imidazyldicarbonsäure, die selbst durch Einwirkung einer 10%igen Hexamethylentetraminlösung in überschüssigem Ammoniak auf Dinitroweinsäure[2]) bezw. Dioxyweinsäure entsteht. Wichtig und charakteristisch für das Imidazol und viele seiner Homologen ist das Verhalten zu Benzoylchlorid und Natronlauge. Hierbei wird aus dem Imidazol das Dibenzoyldiaminoaethylen gebildet; aus den höheren Homologen entstehen entsprechende Verbindungen mit der Gruppe:

$$\begin{array}{l} CH \cdot NH \cdot CO \cdot C_6H_5 \\ \| \\ C - NH \cdot CO \cdot C_6H_5 \\ | \end{array}$$

Der Verlauf der Reaktion ist nach Bamberger und Berlé[3]) folgender: Imidazol (I) wird zunächst benzoyliert; dieses Benzoylderivat (II) wird dann unter Aufnahme der Elemente des Wassers gespalten und in Benzoylformyldiamidoaethylen (III) übergeführt und in diesem wird schließlich das Radikal der Ameisensäure durch das der Benzoesäure ersetzt (IV).

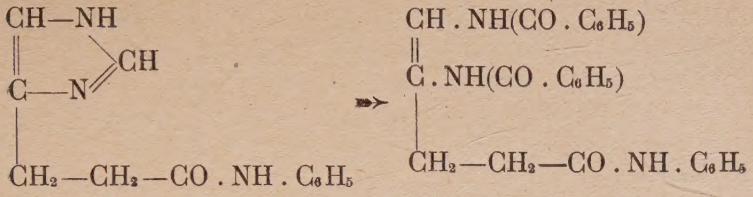
[1]) Ann. 107, 204.
[2]) Maquenne, A. ch. (6) 24, 525—528.
[3]) Ann. 273, 359.



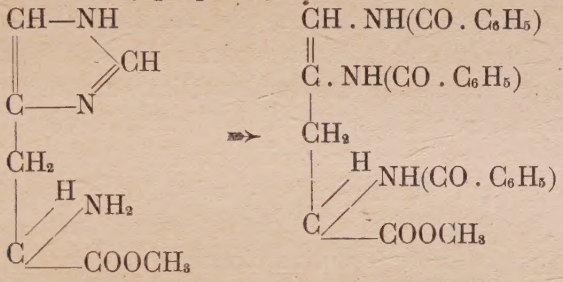
Auch in 4 (5)-Stellung substituierte Alkylhomologe lassen sich leicht aufspalten; jedoch wird die Aufspaltung durch einen in 2-Stellung befindlichen Alkylrest sehr erschwert. Ferner verhalten sich Imidazolderivate, die in der Seitenkette eine freie Carboxylgruppe oder eine Nitrogruppe enthalten, gegenüber dem Schottenschen Reagens indifferent. 4,5-Imidazyldicarbonsäure [1]), β-Imidazylpropionsäure [2]), Nitroimidazol und Histidin [3]), eine α-Amino-β-Imidazylpropionsäure werden durch Benzoylchlorid und Natronlauge nicht aufgespalten. Windaus [4]) hat die merkwürdige Beobachtung gemacht, daß nach Veresterung der Carboxylgruppe die Beständigkeit gegen Benzoylchlorid und Natronlauge verschwindet, und Kossel und Edelbacher [5]) haben diesen Befund

[1]) Windaus u. Knoop, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 8, 407.
[2]) Fränkel, Beitr. 8, 158.
[3]) Ebenda 8, 160.
[4]) Windaus, Ber. 42, 499.
[5]) Ztschr. f. physiol. Chem. 93, 396—400.

am Histidin selbst bestätigt. Es wurden durch die Aufspaltung Anilid bezw. Ester ungesättigter benzoylierter Diaminosäuren bezw. Triaminosäuren erhalten.

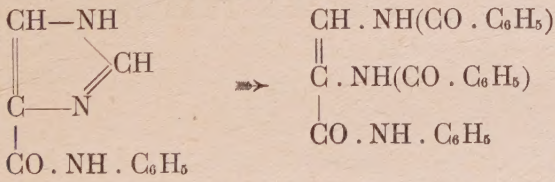


Anilid der Imidazylpropionsäure.



Methylester des Histidins.

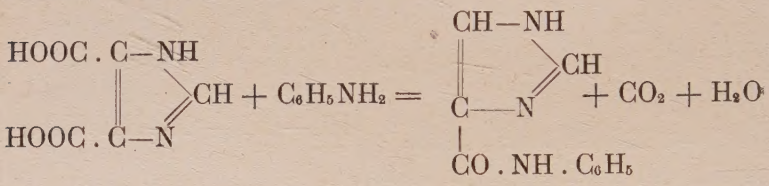
Wenn die Beobachtung, daß sich Ester der Imidazylcarbonsäuren mit Benzoylchlorid und Natronlauge aufspalten lassen, eine allgemeine Gültigkeit hat, muß es auch möglich sein, das Anilid der Imidazylmonocarbonsäure in der gleichen Weise zu zerlegen, und so zu einem interessanten Derivat einer Diaminoakrylsäure zu gelangen.



4 oder (5) Imidazylmonocarbonsäure ist bereits von Knoop[1]) unter den Oxydationsprodukten des Histidins auf-

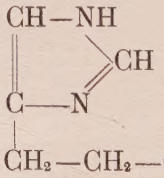
[1]) Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 10, 111—119.

gefunden worden. Neuerdings hat nach dem Kriege Pyman[1]) das Anilid der Imidazylmonocarbonsäure durch 9 stündiges Kochen der Imidazyldicarbonsäure mit Anilin erhalten nach der Gleichung:



Die Imidazyldicarbonsäure gibt bei dieser Reaktion ein Molekül CO_2 ab und geht in das Anilid der Monocarbonsäure über. Ich stellte die Imidazyldicarbonsäure und das Monocarbonsäureanilid nach der Vorschrift von Pyman[2]) dar. Das so gewonnene Anilid wurde der wechselnden Behandlung mit Benzoylchlorid und Natronlauge unterworfen. Ich erhielt jedoch bei mehreren Versuchen kein Aufspaltungsprodukt, sondern immer wieder das Anilid zurück, das ich durch Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Stickstoffbestimmung sicher identifizierte. Bemerkenswert ist es, daß das Anilid der Monocarbonsäure in Wasser schwer löslich, in verdünnter Natronlauge leicht löslich ist, also augenscheinlich in alkalischer Lösung, wie die anderen nicht aufspaltbaren Imidazolderivate, Salze bildet.

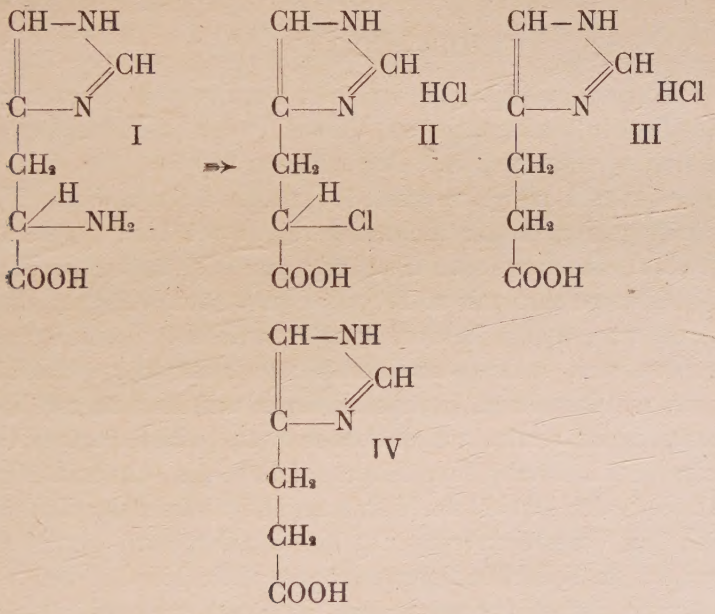
Als zweite Verbindung prüfte ich den Aethylester der Imidazylpropionsäure auf sein Verhalten gegen Benzoyl-



[1]) Transaction of the Chem. Soc. (1919) 115, 227/28.
[2]) Ebenda 115, 228—229.

chlorid und Alkali. Bis dahin war nur das Anilid dieser Säure aufgespalten worden [1]).

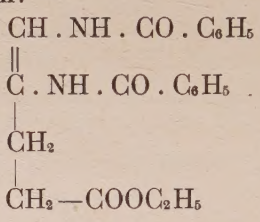
Die Imidazylpropionsäure wurde im wesentlichen nach einer Vorschrift von Fränkel [2]) gewonnen. Durch Entamidieren des Histidins (I) in salzsaurer Lösung entsteht zunächst das salzsaure Salz der α-Chlor-β-Imidazylpropionsäure (II), durch Reduktion dieser mit Zinkstaub in essigsaurer Lösung erhält man das salzsaure Salz der Imidazylpropionsäure (III). Mit Silberacetat wird dieses in die freie Imidazylpropionsäure (IV) übergeführt. Die Reaktion verläuft folgendermaßen:



Die Imidazylpropionsäure wurde nach der Vorschrift von Windaus und Vogt [3]) durch Kochen mit aethylalkoho-

[1]) Windaus, Ber. 42, 499.
[2]) Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 8, 158.
[3]) Ber. 40, 3692.

lischer Salzsäure in den Aethylester übergeführt. Dieser wurde als gut kristallisierendes Oxalat rein erhalten. In sodaalkalischer Lösung wurde das Oxalat mit Benzoylchlorid aufgespalten. Das sich ausscheidende Aufspaltungsprodukt erwies sich nach Analyse als eine dem Aufspaltungsprodukt des Anilids der Imidazylpropionsäure analoge Verbindung von der Konstitution:

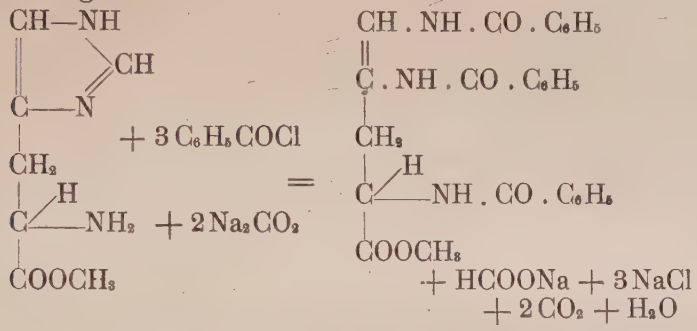


Ferner wiederholte ich den bereits von Kossel und Edelbacher[1]) ausgeführten Versuch, den Methylester des Histidins aufzuspalten. Der Methylester des Histidins ist zuerst von Pauly[2]) dargestellt worden. Nach dieser Vorschrift gelang es mir nicht, ein reines gut kristallisierendes Produkt zu erhalten. Das mir zur Verfügung stehende Histidin, welches mir z. T. von Herrn Prof. Windaus überlassen war, und z. T. von der Firma Kalle & Co. hergestellt worden war, enthielt noch erhebliche Mengen an Blutfarbstoff, welcher durch Umkristallisieren und Kochen mit Tierkohle nicht restlos zu entfernen war. Nach Paulys Vorschrift soll nach dem Abdestillieren des überschüssigen Alkohols der Alkohol im Vakuum entfernt werden. Dadurch hält das Veresterungsprodukt den Blutfarbstoff zurück und verliert an Kristallisationsvermögen. Ich bin bei der Veresterung deshalb etwas anders verfahren und erhielt auch den von Pauly beschriebenen Ester. Zur Aufspaltung des Histidinmethylesters verfuhr ich im wesentlichen nach der

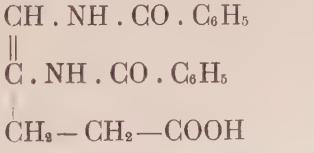
---

[1]) Ztschr. f. physiol. Chem. 93, 396—400.
[2]) Ebenda 42, 508—518.

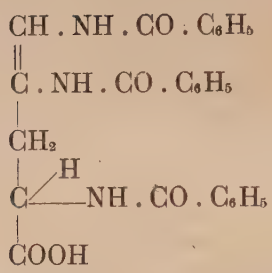
von Kossel und Edelbacher gegebenen Vorschrift. Ich erhielt jedoch durch Abänderung der Mengenverhältnisse an Soda und Benzoylchlorid ein reineres Aufspaltungsprodukt, welches auch leichter umzukristallisieren war als das Produkt, welches ich, die vorgeschriebenen Mengen genau einhaltend, erhielt. Die Aufspaltung des Histidinesters erfolgt nach der Gleichung:



Von Interesse schienen mir noch die den Aufspaltungsprodukten des Imidazylpropionsäureesters und des Histidinesters zugrunde liegenden freien Säuren zu sein. Sie waren auch leicht zu erhalten. Die Ester ließen sich mit alkoholischem Kali leicht verseifen. Durch kurzes Erwärmen war die Verseifung schnell beendet. Die Säuren wurden in der gewöhnlichen Weise mit Salzsäure in Freiheit gesetzt und stellten gut kristallisierende Stoffe dar, die sich in alkoholischer Lösung mit Kalilauge glatt titrieren ließen, und bei der Analyse und Titration die erwarteten Zahlenwerte lieferten. Für die Säure des aufgespalteten Imidazylpropionsäureesters gilt die Formel:

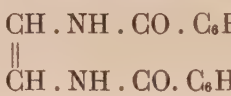


für die Säure des aufgespaltenen Histidinesters:

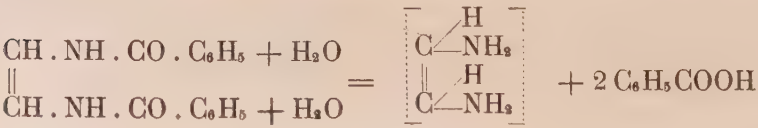


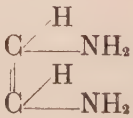
Die Aufspaltungsprodukte der Imidazole und der Imidazolkohlenwasserstoffe, sowie der Imidazolcarbonsäuren bieten nun die Möglichkeit, durch Anlagerung von Wasserstoff an die in ihnen vorhandene Doppelbindung zu Diaminen gesättigter Kohlenwasserstoffe, zu Diaminosäuren und beim aufgespaltenen Histidin sogar zu einer Triaminosäure zu gelangen. Andererseits ist es interessant, welche Produkte bei der Einwirkung von alkoholischer Salzsäure auf die Aufspaltungsprodukte entstehen.

Nehmen wir als Beispiel das beim Aufspalten des Imidazols entstehende Dibenzoyldiaminoaethylen:



Alkoholische Salzsäure wirkt im allgemeinen auf benzoylierte Aminogruppen verseifend. Es würde also zunächst die Säure auf eine, alsdann auch auf die andere Benzoylgruppe einwirken, und die Reaktion könnte folgendermaßen verlaufen:



Verbindungen vom Typus  sind aber nicht be-

kannt. Wahrscheinlich würden sie sich wie die entsprechenden ungesättigten Hydroxylverbindungen umlagern. Um zu prüfen, in welchem Sinne die Reaktion verlaufen würde, ließ ich die alkoholische Salzsäure ¾ Stunde auf das Dibenzoyldiaminoaethylen einwirken. Beim Abdestillieren des überschüssigen Alkohols schied sich ein weißes Salz aus, das sich als Ammoniumchlorid erwies. Die Menge dieses Salzes entsprach etwa der Abspaltung eines Stickstoffatoms als Ammoniak. Wenn die andere benzoylierte Aminogruppe unangegriffen geblieben wäre, hätte man die Bildung des Hippuraldehyds nach folgender Gleichung erwarten können:

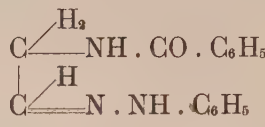
$$\begin{matrix} CH\,.\,NH\,.\,CO\,.\,C_6H_5 \\ \| \qquad + 2\,H_2O + HCl = \\ CH\,.\,NH\,.\,CO\,.\,C_6H_5 \end{matrix} \quad \begin{matrix} H_2 \\ C\!\!<\!\!\!-\!\!\!-\!\!NH\,.\,CO\,.\,C_6H_5 \\ | \quad H \\ C \\ \| \quad O \end{matrix} + NH_4Cl + C_6H_5COOH$$

Das Vorhandensein einer Aldehydgruppe war leicht zu beweisen: denn nach Verdünnen des alkoholischen Verseifungsrückstandes mit Wasser und Ausäthern der ausgeschiedenen Benzoesäure reduzierte die wässrige Lösung Fehlingsche Lösung beim Erwärmen sehr stark. Es blieb nun noch zu entscheiden, ob nicht die Verseifung unter Einwirkung eines dritten Moleküls Wasser weitergegangen war, und die Benzoylgruppe der zweiten Aminogruppe abgespalten sei nach der Gleichung:

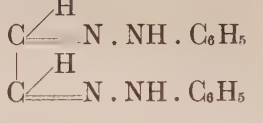
$$\begin{matrix} CH\,.\,NH\,.\,CO\,.\,C_6H_5 \\ \| \qquad + 3\,H_2O + HCl = \\ CH\,.\,NH\,.\,CO\,.\,C_6H_5 \end{matrix} \quad \begin{matrix} CH_2\,.\,NH_2 \\ | \quad H \\ C \\ \| \quad O \end{matrix} + NH_4Cl + 2\,C_6H_5COOH$$

Es wäre also der Aminoacetaldehyd bezw. dessen Chlorhydrat entstanden. Nun blieb noch die Frage offen, ob nach der ¾ stündigen Verseifungsdauer beide Aldehyde, der Hippur- und der Aminoacetaldehyd, in der wässerigen Lösung vorhanden waren oder nur einer von beiden. Aus wässeriger Lösung sind beide in freier Form nur schwer

zu isolieren[1]); jedoch bilden sie beide charakteristische Verbindungen mit Phenylhydrazin. Der Hippuraldehyd gibt ein Phenylhydrazon[2]) von der Konstitution:



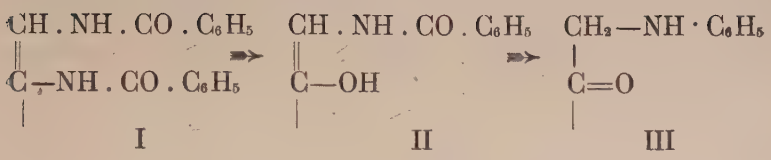
Der Aminoacetaldehyd bildet mit Phenylhydrazin das Osazon[3]) des Glyoxals:



Nach Zusatz von Phenylhydrazin schied sich aus der wässerigen Lösung nach Erwärmen auf ca. 60° bald ein gut kristallisierender Stoff ab, der in Bezug auf Aussehen, Kristallisation, Schmelzpunkt und Analyse mit dem von E. Fischer beschriebenen Glyoxalosazon übereinstimmte. Es war also durch die Verseifung nach ¾ Stunde nur Aminoacetaldehyd entstanden.

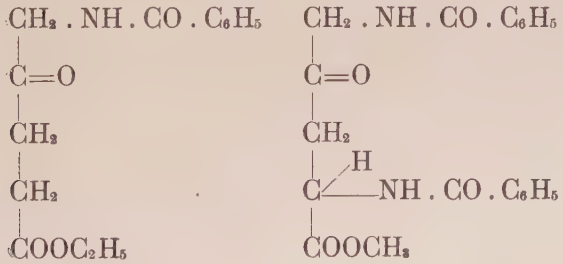
Nach diesem Ergebnis untersuchte ich auch die Einwirkung von alkoholischer Salzsäure auf die Aufspaltungsprodukte des Imidazylpropionsäureaethylesters und des Histidinmethylesters. Es war zu erwarten, daß diese Reaktion ähnlich der oben beschriebenen verlaufen würde, mit dem Unterschied, daß statt einer Aldehydgruppe eine Ketogruppe auftreten könnte. Die Reaktion konnte nun in beiden Fällen so verlaufen, daß sich zuerst unter Abspaltung des Benzoylrestes als Benzoesäure und des Stickstoffs als Ammoniak die Enolform (II) bilden würde, die sich dann sofort in die tautomere Ketoform (III) umlagert, nach dem Schema:

[1]) E. Fischer, Ber. 26, S. 96.
[2]) Ebenda, S. 465.
[3]) Ebenda, S. 98.



I II III

Nach $^3/_4$ stündigem Kochen mit alkoholischer Salzsäure und Abdestillieren des überschüssigen Alkohols trat wieder Abscheidung von Ammoniumchlorid in der einem Stickstoffatom entsprechenden Menge auf. Beim Verdünnen mit Wasser fielen wasserunlösliche Stoffe aus, welche bei der Reaktion mit dem Aufspaltungsprodukt des Imidazylpropionsäureaethylesters in Aether ganz löslich waren, bei der Reaktion mit dem Aufspaltungsprodukt des Histidinmethylesters jedoch nur z. T. in Aether löslich waren. Im ersten Falle kristallisierten aus dem ätherischen Auszug schon nach kurzem Stehen feine Nadeln vom Schmelzpunkt 101° aus, deren Menge durch Einengen der ätherischen Lösung noch vermehrt wurde. Im zweiten Falle erhielt ich nach Abfiltrieren vom ätherischen Auszug und der wässerigen Lösung einen aus Methylalkohol gut kristallisierenden Stoff vom Schmelzpunkt 173—174°. In beiden Fällen entsprach die Menge der abgespaltenen Benzoesäure nur einer Benzoylgruppe. Die Analysenresultate bestätigten auch die Vermutung des Eintritts einer Ketogruppe anstelle der Aminogruppe. Es waren also zwei Stoffe von folgender Konstitution entstanden:



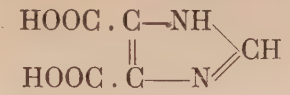
In beiden Verbindungen ließ sich das Vorhandensein der Ketogruppe durch Semikarbazon- bezw. Phenylhydrazonbildung nachweisen. Der Benzoylaminoketosäureaethylester gab ein gut kristallisierendes Semikarbazon vom Schmelzpunkt 170—171°. Der Dibenzoyldiaminoketosäuremethylester gab kein faßbares Semikarbazon. Ich erhielt immer wieder beim Einengen der Reaktionsflüssigkeit, in der Erwartung, dadurch die Kristallisation des erwarteten Semikarbazons zu fördern, das Ausgangsmaterial unverändert zurück. Scheinbar ist das intermediär entstehende Semikarbazon leicht verseifbar. Dagegen gab der Stoff ein gut kristallisierendes Phenylhydrazon vom Schmelzpunkt 221—222°.

Es war also gelungen, vom Imidazol über das Dibenzoyldiaminoaethylen zum Aminoacetaldehyd bezw. zum Glyoxalosazon und von den Estern der Imidazylpropionsäure und des Histidins über deren Aufspaltungsprodukte zu Estern bisher unbekannter benzoylierter Aminoketosäuren zu gelangen.

Experimenteller Teil.

A. Aufspaltungsversuche von Imidazolderivaten.

1. Darstellung der Imidazoldicarbonsäure.



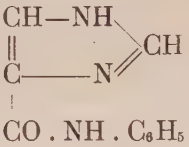
Diese Säure, das Ausgangsmaterial für die Darstellung von Imidazol und Imidazolmonocarbonsäureanilid wurde nach den neuesten von Pyman[1]) nach dem Kriege gegebenen Vorschriften hergestellt.

25 g feingepulverter Weinsäure werden in 108 ccm rauchender Salpetersäure (spez. Gew. 1,5) gelöst, und 125 ccm konzentrierter Schwefelsäure zugefügt. Die Mischung beginnt bei einer Temperaturerhöhung bis zu 40° sofort Kristalle abzusetzen und wird 3—4 Stunden an einem kühlen Platz stehen gelassen. Alsdann wird der Kristallbrei über Glaswolle abfiltriert, mit 50%iger Schwefelsäure gewaschen, auf einem Tonteller abgepreßt, und alsdann sofort in 150 g feingepulvertem Eis gelöst. Dabei sinkt die Temperatur bis auf — 5°. Die Lösung wird in eine Kältemischung gestellt, und 100 ccm konzentiertes Ammoniak tropfenweise zugefügt. Die Temperatur darf dabei 0° nicht übersteigen. Dann werden langsam 50 ccm einer 40%igen Formalinlösung zugefügt, wobei die Temperatur auf höchstens + 10° steigen darf. Die Lösung wird nach 3—4 Stunden aus der

[1]) Transaction of the Chem. Soc. (1919), 115, 227.

Kältemischung entfernt und über Nacht stehen gelassen. Nach Hinzufügen einer kleinen Menge Alkohol wird mit Salzsäure angesäuert. Die Imidazoldicarbonsäure setzt sich als sandiger Niederschlag ab. Zur Reinigung löst man sie in Ammoniak, kocht die Lösung evtl. unter Zusatz von etwas Tierkohle auf, filtriert und säuert an. Die Ausbeute ist sehr gut und beträgt 60%, berechnet auf die angewendete Menge Weinsäure. Bei 288° zersetzt sich die Säure unter Abspaltung von CO_2 und Imidazol.

2. Darstellung des Imidazylmonocarbonsäureanilids[1]).



$CO . NH . C_6H_5$

5 g Imidazyldicarbonsäure werden mit 50 ccm frisch destilliertem Anilin gekocht. Nach ungefähr 9 Stunden ist die Säure in Lösung gegangen. Alsdann wird mit Wasser verdünnt und das überschüssige Anilin mit Wasserdampf abdestilliert. Die zurückbleibende wässerige Lösung wird mit Tierkohle gekocht und filtriert. Alsdann beginnt das Anilid sich in feinen farblosen Nadeln abzuscheiden, die den Schmelzpunkt 227—228° haben. Sie sind in kaltem Wasser ziemlich schwer, in heißem Wasser leicht, in Alkohol ziemlich leichtlöslich, wenig löslich in allen anderen organischen Lösungsmitteln.

3. Aufspaltungsversuch mit Imidazylmonocarbonsäureanilid.

1 g Anilid wurde in der zur Lösung nötigen Menge Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit Natronlauge stark

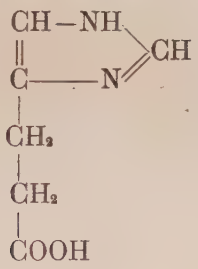
[1]) Pyman, Transaction of the Chem. Soc. (1919), 115, 228—229.

alkalisch gemacht und nach tropfenweisem Zusatz von Benzoylchlorid kräftig geschüttelt. Es trat kein unlösliches Aufspaltungsprodukt auf. Beim Einengen der Lösung kristallisierte das Anilid unverändert aus. Ein zweiter Versuch ergab dasselbe Resultat. Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt waren die gleichen. Eine Stickstoffbestimmung bewies, daß ich das unveränderte Ausgangsmaterial in Händen hatte.

0,1733 g Substanz gaben bei 751 mm Druck und 18,5° 34 ccm Stickstoff.

Für $C_{10}H_9ON_3$ ber. 22,46 % N.
gef. 22,51 %

4. Darstellung der Imidazylpropionsäure[1]).

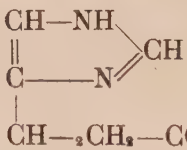


20 g Histidinchlorhydrat werden in 200 g konzentrierter Salzsäure verteilt und unter starker Kühlung und stetem Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 20 g Natriumnitrit in wenig Wasser versetzt. Darauf bleibt die Lösung einige Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Vom ausgefallenen Kochsalz wird abfiltriert und durch die Lösung bis zur fast völligen Entfärbung Luft durchgesaugt. Dann wird zur Trockene verdampft; der Rückstand, der aus Kochsalz und einem gelblichen Syrup besteht, wird mehrere Male mit 95 %igem Alkohol ausgezogen. Der alkoholische Auszug wird ver-

[1]) Fränkel, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 8, 158. Windaus, Knoop, ebenda 9, 406ff.

dampft, und der syrupöse Rückstand mit Eisessig aufgenommen. Die essigsaure Lösung wird drei Stunden mit Zinkstaub gekocht. In die vom unverbrauchten Zink abfiltrierte und mit Wasser verdünnte Lösung wird zur Fällung des in Lösung befindlichen Zinkions Schwefelwasserstoff eingeleitet. Das Filtrat wird eingeengt. Der Zinksulfidniederschlag wird 2—3 mal ausgekocht und die Filtrate mit dem 1. Filtrat vereinigt. Die in der Lösung befindliche Salzsäure wird mit Silberacetat ausgefällt. Das im Filtrat vom ausgefällten Chlorsilber noch in Lösung befindliche Silberion wird mit Schwefelwasserstoff entfernt. Die vom Schwefelsilber abfiltrierte Lösung wird zur Trockne verdampft, wonach die Imidazylpropionsäure als sandige Kruste zurückbleibt. Diese wird mit Aceton verrieben und abfiltriert. Die Ausbeute beträgt 13 g = 65%. Der Schmelzpunkt liegt bei 195°, der Zersetzungspunkt zwischen 208 und 209°[1]).

5. Veresterung der Imidazylpropionsäure.



Die Veresterung nahm ich nach der Vorschrift von Windaus und Vogt[2]) vor:

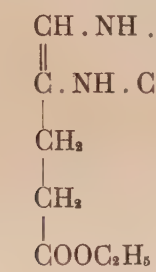
10 g Imidazylpropionsäure werden mit 150 ccm einer 15%igen aethylalkoholischen Salzsäure 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann wird der überschüssige Alkohol abdestilliert. Der Rückstand wird unter starker Kühlung

[1]) Ich habe bei den letzten Versuchen die Ausfällung der Salzsäure mit Silberacetat unterlassen, weil das Silberacetat augenblicklich schwer zu beschaffen ist und im Preise sehr hoch steht. Dadurch habe ich nicht die freie Imidazylpropionsäure, sondern deren Chlorhydrat erhalten, welches sich aber ebenso leicht wie die freie Säure verestern ließ.

[2]) Ber. 40, 3692.

mit einer gesättigten Pottaschelösung versetzt, und der freie Ester mit einem Gemisch von 3 Teilen Äther und 1 Teil 95%igem Alkohol extrahiert. Aus der mit entwässertem Glaubersalz getrockneten ätherischen Lösung wird der Ester mit ätherischer Oxalsäure als Oxalat ausgefällt. Dieses ist leicht löslich in Wasser, schwer löslich in Aethylalkohol, fast unlöslich in Aether und Aceton. Es schmilzt bei 158°. Zur Aufspaltung des Esters ist ein Umkristallisieren des Oxalats nicht nötig.

6. Aufspaltung des Aethylesters der Imidazylpropionsäure.



Zur Aufspaltung dieses Stoffes verfuhr ich im wesentlichen nach der von Kossel und Edelbacher[1]) für die Aufspaltung des Histidinmethylesters gegebenen Vorschrift.

4 g Oxalat des Esters werden in 100 ccm Wasser gelöst, und die Lösung mit 20 g (das Vierfache der berechneten Menge) gepulverter kristallisierter Soda alkalisch gemacht. Unter tropfenweisem Zusatz von 8 g (etwas mehr als die berechnete Menge) Benzoylchlorid wird kräftig geschüttelt. Es entsteht bald ein klebriges Aufspaltungsprodukt. Nach einer Stunde weiteren Schüttelns bleibt das Reaktionsprodukt in der alkalischen Flüssigkeit über Nacht stehen. Alsdann kann das fest gewordene Produkt nach

[1]) Ztschr. f. physiol. Chemie 93, 396—400.

Dekantieren der überstehenden Flüssigkeit aus verdünntem Alkohol umkristallisiert werden. Es ist, wie alle Imidazolaufspaltungsprodukte, fast unlöslich in Äther, leicht löslich in absolutem Alkohol, weniger leicht in verdünntem Alkohol. Aus diesem kristallisiert es in einem Filzwerk feiner Nadeln vom Schmelzpunkt 132—133°.

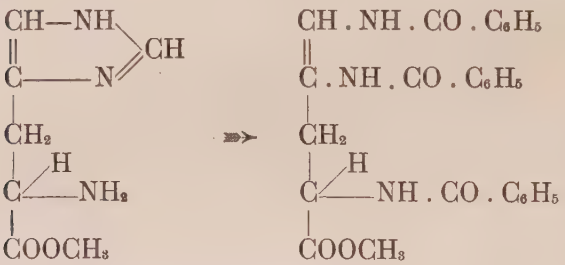
Die Analyse ergab folgende Resultate:

0,1123 Substanz ergaben 0,2827 g CO_2
0,0658 g H_2O

0,1379 g Substanz gaben bei 755 mm Druck und 18° 9 ccm Stickstoff.

Auf $C_{21}H_{22}O_4N_2$	C	H	N
ber.	68,81	6,06	7,65%
gef.	68,66	6,26	7,85%

7. Verersterung des Histidins und Aufspaltung des Esters.



Ich benutzte zur Veresterung mit einigen Abänderungen die Vorschrift von Pauly[1]).

5 g bei 140° vom Kristallwasser befreites Histidinchlorhydrat wurden mit 50 ccm 15%iger methylalkoholischer Salzsäure gekocht. Das Salz ging bald in Lösung, doch trat an seine Stelle nach einigem Kochen ein schwerer lösliches Salz. Das Kochen wurde bis zu dessen Lösung

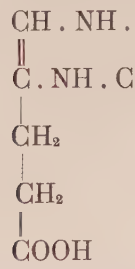
[1]) Ztschr. f. physiol. Chem. 42, 508—518.

in der alkoholischen Salzsäure fortgesetzt. Dann wurde der Methylalkohol bis auf ungefähr 20 ccm abdestilliert. Gewöhnlich fiel dann schon das Dichlorhydrat des Esters z. T. aus. Der Rest wurde mit trockenem Äther ausgefällt. Dabei schied sich das Dichlorhydrat zuerst als Öl ab, das beim Reiben mit einem Glasstab sofort kristallinisch erstarrte. Das Produkt zeigte dieselben Eigenschaften, wie sie Pauly angibt. Der Schmelzpunkt lag ebenfalls bei 196°. Für die Aufspaltung war es nicht nötig den Stoff umzukristallisieren.

Zur Aufspaltung des Histidinmethylesters hielt ich mich an die Vorschrift von Kossel und Edelbacher[1]). Ich wich nur insofern von der Vorschrift ab, als ich nur die zur Aufspaltung theoretisch nötige Menge Benzoylchlorid anwendete, während die doppelte Menge vorgeschrieben ist. Dadurch erhielt ich ein leichter zu reinigendes Aufspaltungsprodukt.

B. Darstellung der freien Säuren der Aufspaltungsprodukte.

1. Dibenzoyldiaminosäure.



5 g aufgespaltener Imidazylpropionsäureaethylester werden in 20 ccm verdünntem Alkohol suspendiert, und

[1]) Ztschr. f. physiol. Chem. 93, 396—400.

eine wässerige Lösung von 1 g Ätzkali hinzugefügt. Alsbald beginnt unter schwacher Gelbfärbung die Verseifung, welche man durch 10 Minuten langes Kochen auf dem Wasserbade beendet. Alsdann wird mit Wasser verdünnt, wobei bei vollständiger Verseifung kein Niederschlag mehr entstehen darf. Beim Ansäuern mit verdünnter Salzsäure scheidet sich die Säure flockig ab. Sie wird abfiltriert und am besten aus verdünnter Essigsäure umkristallisiert. Sie kristallisiert in Büscheln feiner Nadeln. Ihr Schmelzpunkt liegt zwischen 156 und 157°. Sie löst sich leicht in Eisessig, schwer in Alkohol und fast garnicht in Äther. Dagegen löst sie sich leicht in Natron- und Kalilauge.

Die Analyse ergab:

0,0850 g Substanz gaben 0,2100 g CO_2
0,0424 g H_2O

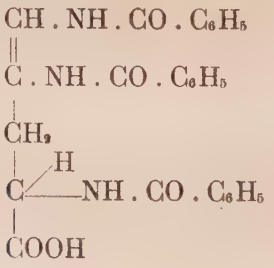
0,1066 g Substanz gaben bei 755 mm Druck und 18° 7,7 ccm Stickstoff,

auf $C_{18}H_{18}O_4N_2$	C	H	N
ber.	67,42	5,36	8,29 %
gef.	67,38	5,58	8,42 %

Titration der Säure:

0,0477 g Substanz verbrauchten zur Neutralisation 1,4 ccm $\frac{n}{10}$ Kalilauge. Dies entspricht dem Äquivalentgewicht 340. Berechnet war 338,16.

2. Tribenzoyltriaminosäure.



Diese Säure wird aus dem Aufspaltungsprodukt des Histidinmethylesters in derselben Weise dargestellt wie die im vorigen Absatz beschriebene Säure. Zur Verseifung brauchen 5 g Ester ungefähr 0,6 g Ätzkali. Die Säure kristallisiert ebenfalls am besten aus verdünnter Essigsäure in Büscheln kleiner Nadeln. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 241°. Sie ist leicht löslich in Eisessig, Natron und Kalilauge, schwer löslich in Alkohol, fast unlöslich in Äther.

Die Analyse ergab:

0,0534 g Substanz gaben 0,1332 g CO_2
0,0248 g H_2O

0,1036 g Substanz gaben bei 753 mm Druck und 22° 8,4 ccm Stickstoff.

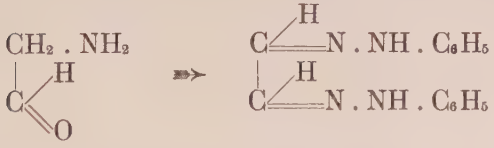
Auf $C_{26}H_{32}O_5N_8$		C	H	N
	ber.	68,24	5,07	9,19 %
	gef.	68,02	5,19	9,29 %

Titration der Säure:

0,0863 g Säure verbrauchten zu ihrer Neutralisation 1,5 ccm $\frac{n}{10}$ Kalilauge. Dies entspricht dem Äquivalentgewicht 456,84. Berechnet war 457,16.

C. Einwirkung von alkoholischer Salzsäure auf die Aufspaltungsprodukte.

1. Darstellung des Aminoacetaldehyds und Isolierung als Osazon.



Das zur Darstellung dieser Verbindung nötige Aus-

gangsmaterial, Dibenzoyldiaminoaethylen, wurde durch Aufspaltung des Imidazols nach der von Bamberger und Berle[1]) gegebenen Vorschrift hergestellt.

3 g Dibenzoyldiaminoaethylen werden mit 100 ccm 10%iger methylalkoholischer Salzsäure ¾ Stunde lang gekocht. Der überschüssige Methylalkohol wird abdestilliert bis zur Ausscheidung des Ammoniumchlorids. Dann wird mit Wasser verdünnt und die ausgeschiedene Benzoesäure mit Äther extrahiert. Die wässerige Lösung wird zur Bindung der freien Salzsäure mit einem Überschuß an Natriumacetat versetzt. Darauf werden 3 g Phenylhydrazin, in wenig Eisessig gelöst, hinzugefügt, und die Lösung auf dem Wasserbade auf ungefähr 60° gehalten. Nach einiger Zeit entsteht eine kristallinische Abscheidung, die sich im Verlaufe von 1—2 Tagen noch vermehrt. Das Osazon wird abfiltriert, mit Ligroin zur Entfernung der Verunreinigungen ausgewaschen und am besten aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Es ist in reiner Form schwer löslich in Äther, fast unlöslich in Ligroin und Wasser, leichter löslich in Alkohol. Der Schmelzpunkt liegt, wie von E. Fischer angegeben[2]), bei 179°.

Die Analyse gab folgendes Resultat:

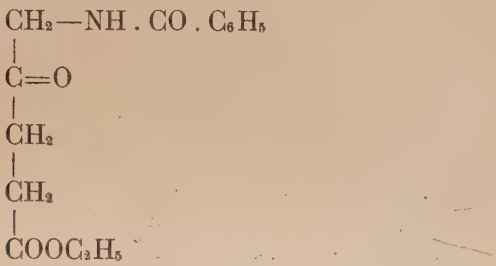
0,0516 g Substanz gaben 0,1330 g CO_2
0,0263 g H_2O

0,0952 g Substanz gaben bei 757 mm Druck und 20° 19,4 ccm Stickstoff.

Für $C_{14}H_{14}N_4$	C	H	N
ber.	70,48	5,88	23,53%
gef.	70,30	5,70	23,31%

[1]) Ann. 273, 342.
[2]) Ber. 26, 96.

2. Darstellung des Benzoylaminoketosäure-aethylesters.



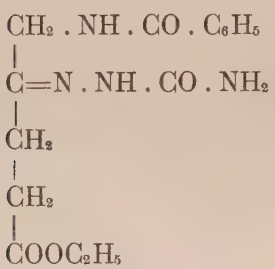
3 g aufgespaltener Imidazylpropionsäureaethylester werden $^3/_4$ Stunde lang mit 100 ccm 10%iger aethylalkoholischer Salzsäure gekocht. Der Ester geht dabei bald in Lösung. Dann wird der Alkohol bis zur Ausscheidung des Ammoniumchlorids abdestilliert, und die alkoholische Lösung mit Wasser verdünnt. Dabei entsteht eine milchige Trübung von Verseifungsprodukt und abgespaltener Benzoesäure. Die Flüssigkeit wird mit Äther mehrere Male ausgeschüttelt. Aus dem ätherischen Auszug kristallisiert der Ketoester bald wieder in feinen Nadeln aus. Durch Einengen der ätherischen Lösung wird die Ausbeute noch wesentlich erhöht. Das Rohprodukt, welches noch durch Benzoesäure stark verunreinigt ist, wird aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt liegt bei 101°. Der Ester, welcher in kleinen harten Nadeln kristallisiert, ist in kaltem Wasser kaum merklich löslich, leichter schon in heißem Wasser, weniger leicht in Äther und verdünntem Alkohol, leicht löslich in absolutem Alkohol. Die Analyse gab folgendes Resultat:

0,1312 g Substanz gaben 0,3061 g CO_2
0,0748 g H_2O

0,1266 g Substanz gaben bei 750 mm Druck und 18° 5,9 ccm Stickstoff.

Auf $C_{14}H_{17}O_4N$		C	H	N
	ber.	63,84	6,51	5,32 %
	gef.	63,63	6,38	5,39 %

2a. Semicarbazon des gewonnenen Ketosäureesters.



0,2 g Ketosäureester werden in 2 ccm absolutem Alkohol gelöst, und eine Lösung von 0,1 g Semicarbazidchlorhydrat und 0,1 g Natriumacetat in möglichst wenig Wasser hinzugefügt. Alsdann wird bis zur beginnenden Trübung auf dem Wasserbade erwärmt. Nach einigen Stunden Stehens beginnt die Abscheidung von harten Nadeln. Durch Umkristallisieren aus wässerigem Alkohol erhält man dicke, harte Nadeln vom Schmelzpunkt 171°.

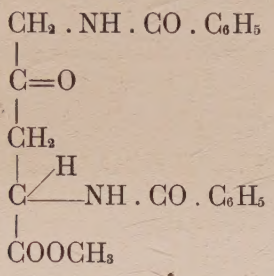
Die Analyse ergab folgende Resultate:

0,0743 g Substanz gaben 0,1531 g CO_2
0,0424 g H_2O

0,1119 g Substanz gaben bei 759 mm Druck und 18° 16,9 ccm Stickstoff.

Auf $C_{15}H_{20}O_4N_4$		C	H	N
	ber.	56,22	6,29	17,51 %
	gef.	56,20	6,38	17,48 %

3. Darstellung des Dibenzoyldiaminoketosäure-methylesters.



3 g aufgespaltener Histidinmethylester werden mit 100 ccm 10%iger methylalkoholischer Salzsäure ¾ Stunde lang gekocht. Der Ester geht schnell in Lösung. Dann wird der überschüssige Alkohol bis zur Ausscheidung des Ammoniumchlorids abdestilliert, und die alkoholische Lösung mit viel Wasser verdünnt. Dabei scheiden sich das Verseifungsprodukt und die abgespaltene Benzoesäure aus. Die Flüssigkeit wird mit Äther durchgeschüttelt, wobei nur die Benzoesäure in den Äther geht. Der zwischen der wässerigen und ätherischen Schicht schwimmende Ketosäureester wird abfiltriert und aus Methylalkohol umkristallisiert. Er kristallisiert in Rosetten kleiner glänzender Nadeln und hat den Schmelzpunkt 173—174°. Er ist fast unlöslich in kaltem Wasser und Äther, schwer löslich in heißem Wasser, leichter löslich in Methyl- und Aethylalkohol und Eisessig.

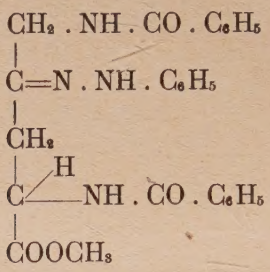
Die Analyse gab folgende Resultate:

0,0871 g Substanz gaben 0,2076 g CO_2
0,0412 g H_2O

0,0706 g Substanz gaben bei 755 mm Druck und 18° 8,3 ccm Stickstoff.

Auf $C_{20}H_{20}O_5N_2$	C	H	N
ber.	65,18	5,47	7,76%
gef.	65,00	5,29	7,91%

3a. Phenylhydrazon des Ketosäuremethylesters.



4 g Ketosäuremethylester werden in möglichst wenig Eisessig gelöst und dann mit 1 g Phenylhydrazin versetzt und einige Zeit erwärmt. Dann wird mit wenig Wasser verdünnt, wobei das Hydrazon als gelbes Mehl ausfällt. Nach dem Absaugen wird es mit verdünnter Salzsäure ausgewaschen und aus wenig absolutem Alkohol umkristallisiert. Aus diesem Lösungsmittel kristallisiert es in kleinen schwach gelb gefärbten Blättchen vom Schmelzpunkt 221—222° aus. Es ist in Wasser unlöslich, mäßig leicht löslich in Alkohol und Äther.

Die Analyse gab folgende Resultate:

0,0319 g Substanz gaben 0,0794 g CO_2
0,0161 g H_2O

0,0732 g Substanz gaben bei 751 mm Druck und 18° 7,6 ccm Stickstoff.

Auf $C_{26}H_{26}O_4N_4$	C	H	N
ber.	68,08	5,71	12,22%
gef.	67,89	5,64	12,03%

Lebenslauf.

Am 28. Juli 1893 wurde ich, Eduard Walter Dörries, in Eschwege als Sohn des Fabrikanten Alexander Ludwig Dörries geboren. Ich besuchte zunächst die Vorschule der Friedrich-Wilhelm-Schule zu Eschwege, dann das Gymnasium zu Eschwege, welches ich Ostern 1911 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Dann widmete ich mich vom Sommer-Semester 1911 an in Heidelberg dem Studium der Mathematik und Naturwissenschaften. Winter-Semester 1912/13 bezog ich die Universität Berlin und studierte Chemie. Zum Sommer-Semester 1913 siedelte ich nach Marburg über, wo ich bis zum Kriegsausbruch studierte. Im August 1914 meldete ich mich als Kriegsfreiwilliger beim Ersatz-Bataillon des Inf.-Regts. 167 in Cassel, bei welchem Regiment ich auch bis Februar 1918 als Reserve-Offizier im Felde stand. Ich wurde zweimal verwundet. Von Juni 1918 bis Kriegsende war ich als Adjutant und Ordonanzoffizier bei der Etappeninspektion der IV. Armee. Im Januar 1919 nahm ich mein Studium an der Universität Göttingen wieder auf, wo ich seit Juli 1919 mit der Anfertigung meiner Dissertation beschäftigt war.

Ich nahm teil an Vorlesungen und Übungen der Herren: Königsberger, Lenard, Klebs, Cantor, Wolf, Curtius, E. Fischer, Diels, Zinke, Fries, v. Auwers, Richarz, Thiel, Strecker, Flade, Bauer, Windaus, Tammann, Pohl, Borsche.

Allen meinen Lehrern fühle ich mich zu großem Danke verpflichtet.

Diese Arbeit wurde im Universitätslaboratorium zu Göttingen von Juli 1919 bis Juni 1920 auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. A. Windaus ausgeführt.

Auch an dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. A. Windaus für die mir gewährte liebenswürdige Unterstützung bei meiner Arbeit meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Der Firma Kalle & Co., Biebrich a. Rh., fühle ich mich durch Überlassung des für meine Versuche benötigten Histidins zu großem Danke verpfichtet.